

**Biologische Messung
der Gastrinaktivität der menschlichen
Magenantrumschleimhaut**

von

Frank-Roger Fischer

aus

Hettstedt/Südharz

1973 ■ 310

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Biologische Messung der Gastrinaktivität der menschlichen Magenantrumschleimhaut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Frank-Roger Fischer

aus

Hettstedt/Südharz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Biologische Messung
der Gastriktivität der menschlichen
Magenschleimhaut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. Dr. Pauly

Referent: Professor Dr. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 1973

Meinen Eltern

INHALT

I. Einleitung

II. Material und Methodik

Versuchstiere

Versuchsmaterial

Gastrinextraktion

Anaesthesie

Operation

Versuchsablauf

Titration

III. Auswertung

Allgemeines

Säuresekretionsbestimmung

Gastrinberechnung

IV. Ergebnisse

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

Tabellen des Säureoutputs

Tabellen und Abbildungen des

Gastrin gehaltes der Schleimhaut

VII. Literatur

I. Einleitung

Gastrin, das als gastrointestinales Hormon in letzter Zeit großes Interesse fand, wurde bereits 1905 von Eddins postuliert. Die Reindarstellung gelang aber erst 1964 Gregory und Tracy (8). Gastrin besteht aus einer Sequenz von 17 Aminosäuren, wobei zwischen Gastrin I und Gastrin II zu unterscheiden ist: Gastrin II enthält im Gegensatz zu Gastrin I eine an den Tyrosylrest gebundene Sulfatgruppe. Die Wirksamkeit auf die Belegzelle beruht auf der Anwesenheit der 4 C-terminalen Aminosäuren (2, 11).

Gastrin - genauer eine gastrinähnliche Wirkung - finden wir nach Lai im gesamten gastrointestinalen Trakt. Die Konzentration ist im Antrum am höchsten und nimmt über Duodenum, Jejunum, Ileum bis zum Colon rapide ab (1, 3, 6, 12, 19). Die Bedeutung des "Gastrins" im Intestinum ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Eine besondere Bedeutung unter den Gastrinproduzenten kann das Pankreas erlangen, in dem normalerweise ein nur immunologisch erfaßbarer, geringer Gastringehalt nachweisbar ist. Dagegen erfolgt beim Zollinger-Ellison-Syndrom plötzlich eine erhebliche Gastrinproduktion. Diese Möglichkeit zur extra-gastrointestinalen Gastrinbildung ergibt sich aus der embryonalen Entwicklung der Bauchspeicheldrüse.

Die Frage nach dem Bildungsort des Gastrins, d.h. ob

die Antrumdrüsen tatsächlich Produzent oder nur Speicherorgan sind, konnte bisher noch nicht beantwortet werden. Fest steht nur, daß in den Antrumdrüsen Gastringranula nachweisbar sind (Immunofluoreszenztechnischer Nachweis durch McGuigan) (13, 14).

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht die biologische Gastrinaktivität von bioptisch gewonnener Magenschleimhaut (Antrum) zu bestimmen. Dabei galt es festzustellen, ob ein Unterschied der Gastrinaktivität bei normaler Magenantrumschleimhaut und verschiedenen Stadien der Gastritis vorhanden ist. Die Messung der Gastrinaktivität erfolgte nach dem von K.S. Lai angegebenen Bioassay (18, 20, 21), die Extraktionsmethode für das Gastrin aus der menschlichen Magenantrumschleimhaut nach der Methode von Gregory et al. (7, 10). Die Methode mußte allerdings für die geringen, zangenbiptisch gewonnenen Mengen, die auf gastroskopischem Wege aus dem Antrum gewonnen wurden, modifiziert werden (20).

II. M a t e r i a l u n d M e t h o d i k

Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 236 männliche Wistar-Ratten, die zwischen 180 und 200 g wogen. Die Tiere erhielten bis 2 Tage vor der Operation Wasser und Futter, bis zur Operation nur Wasser, so daß bei Operation ein leerer Magen gewährleistet war. Die Unterbringung der

Tiere in Stoffwechselkäfigen verhinderte Koprophagie.

Versuchsmaterial

Das verwendete Gastrin bekannter Konzentration wurde aus lyophilisiertem "Human Gastrin I" von den "Imperial Chemical Industries limited, Pharmalogical Devison, Alderley Park Macckesfield Ceshire" hergestellt. Verdünnungen erfolgten mit 0,05 M Ammoniumbikarbonat.

Gastrinextraktion

Die von Gregory et al. angegebene Methode zur Extraktion des Gastrins aus Zollinger-Ellison-Tumoren wurde modifiziert, um den Nachweis auch in Partikeln menschlicher Magenschleimhaut führen zu können. Die Änderungen bezogen sich auf die Konzentrationen der Reagentien und die Menge des Celluloseionenaustauschers. Proben ergaben, daß das gesamte Gastrin der Antrumschleimhaut erfaßt wurde (20).

1. Vorbereitungen für die Extraktion

a) Biopsiepartikel der Antrumschleimhaut

Die durch Biopsie entnommenen Partikel, die jeweils etwa 10 Stück (etwa 30 mg) betrugen, wurden nach Entnahme sofort in Kohlensäureschnee gefroren und danach in einer Tiefkühltruhe mit einer Temperatur von mindestens -20°C aufbewahrt.

b) Celluloseionenaustauscher

5 g Celluloseionenaustauscher (Type DEAE'SS; Serva Entwicklungslabor Heidelberg) wurden in Aqua

destillata mehrmals gewaschen, sodann einmal in 0,5 N HCl und einmal in 0,5 N NaOH , danach wieder in Aqua destillata, bis ein pH von 7,0 erreicht war. Die gewaschene Cellulose wurde anschließend in einen 50 ml Meßbecher gegeben, den wir mit Aqua destillata auffüllten, um eine Konzentration von 0,1 g Celluloseionenaustauscher/1ml zu erzielen.

2. Extraktion

Die eigentliche Extraktion der Schleimhautpartikel begann mit dem Schneiden in möglichst dünne Scheiben in gefrorenem Zustand. Diese wurden gewogen, 1 Minute in 5 ml Wasser gekocht und nach dem Abkühlen homogenisiert. Das Homogenisat brachten wir mit 0,037 %iger NH_4OH (25%ige NH_4OH 1:1500 verdünnt) auf pH 9,0 , rührten es 1 Stunde lang mit Hilfe eines Magnetrührers und filtrierten danach die Flüssigkeit durch ein feines Baumwolltuch ab. Diesem Filtrat wurde nun der Celluloseionenaustauscher - 1 ml für 10 mg Schleimhautmaterial - hinzugesetzt, mit 1500-fach verdünntem Eisessig auf pH 8,5 gebracht und 1 Stunde lang umgerührt. Danach trennten wir den Ionenaustauscher durch Saugfiltration von der anwesenden Flüssigkeit, rührten ihn in 0,2 N NaOH -2 ml für 10 mg Schleimhautmaterial - über 15 Minuten, fingen das Eluat durch Saugfiltration auf, brachten es mit 1 N HCl auf pH 7,0 und froren es nach Messung der Flüssigkeitsmenge ein.

Der so gewonnene Extrakt wird von Gregory et al. als "stage I material" bezeichnet und kann noch folgende

Substanzen enthalten: Gastrozymin, Pankreozymin, Sekretin, ein undefiniertes Stimulans des Tonus und der Motilität des Gastrointestinaltraktes sowie einen Inhibitor der Magensäureproduktion.

Die Proteine und auch die Histaminmenge, die der Extrakt noch enthält, sind so gering, daß sie vernachlässigt werden können.

Das von Gregory angegebene Verfahren zur Herstellung des hochgradig gereinigten "stage III material" wäre im Hinblick auf die Verwendbarkeit für den Bioassay zu zeitraubend und zu aufwendig.

Anaesthesie

Die Narkose der Ratten erfolgte mit 50% Urethanlösung, wobei 0,35 ml/100 g Körpergewicht injiziert wurden. dabei verabreichten wir zuerst - nach oberflächlicher Äthernarkose, die zum genaueren Wiegen und zur besseren intraperitonealen Injektion diente - die Hälfte der errechneten Gesamtdosis intraperitoneal. Nach 5 - 10 Minuten wurde durch Berühren der Cornea und Zwicken in den Fuß die Schlaftiefe überprüft. Zwinkerte das Tier oder zog es das Bein an, so war die errechnete Dosis richtig, und der Rest wurde subcutan in beide Oberschenkel injiziert. Bewegte sich das Tier spontan, spritzten wir 0,1 ml mehr, zeigte es keine Reflexe mehr, 0,1 ml weniger als die errechnete Gesamtdosis. Im allgemeinen standen die Tiere nach etwa 30 Minuten unter voller Narkosewirkung. Sie zeigten keine Reflexe mehr, atmeten tief, regelmäßig und vorwiegend abdominell.

Atmeten sie über einen längeren Zeitraum hinweg thoracal, verstarben sie meist vor Beendigung des Versuches.

Operation

Nach der Fixation der Extremitäten auf die Korkplatte wurde das auf dem Rücken liegende Versuchstier tracheotomiert, die Bauchdecke entlang der Linea alba vom Processus ensiformis caudalwärts etwa 3 cm lang eröffnet und mit Hilfe zweier anatomischer Pinzetten die Ösophagus-Cardiagrenze freipräpariert. Einen durch Glycerin gleitfähig gemachten Uretherkatheter (Größe 7,2 mm), der bis knapp unterhalb der Cardia in den Magen eingeführt wurde, fixierten wir mit Hilfe einer Ligatur knapp oberhalb der Cardia, so daß er nicht aus dem Magen herausrutschen und daß keine Flüssigkeit, durch den Ösophagus kommend, heraustreten konnte. Bei der Fixation mußte darauf geachtet werden, daß die am Ösophagus entlanglaufenden Gefäße nicht mit unterbunden wurden. Nach Rückführung des Magens in die anatomische Lage präparierten wir das Duodenum frei und legten etwa 1 cm unterhalb des Pylorus durch einen Schnitt eine kleine Öffnung an einer gefäßarmen Stelle an. Durch diese Öffnung wurde nach Dehnung des Pylorus 1 Plastikdrain ($\emptyset$ 2 mm) in den Magen eingeführt, etwa 1 cm oberhalb des Pylorus so fixiert, daß der Drain nicht verrutschen konnte und von hier aus keine Blutungen nach innen möglich waren, durch Inzision der Bauchwand nach außen geführt, und so auf der Korkplatte

gelagert, daß eine ungehinderte Perfusion gewährleistet war. Die Perfusion erfolgte mit physiologischer NaCl-Lösung, um die letzten Futterreste aus dem Magen zu entfernen, und gleichzeitig zur Kontrolle, ob irgendeine traumatische Blutung im Verlaufe der Operation aufgetreten war. War das Perfusat völlig klar, präparierten wir die Vena femoralis frei und führten einen Venenkatheter ein. Dieser bestand aus einer Kanüle Nr. 16 (für die Vene), einem feinen Plastikschlauch und einer Kanüle Nr. 17 (für den Anschluß an das Perfusionsgerät). Abschließend wurde noch ein Sekundenthermometer rektal eingeführt, das der laufenden Kontrolle der Körpertemperatur des Versuchstieres diene. Diese sollte konstant $34 \pm 1^{\circ}\text{C}$ betragen. Die Regelung der Temperatur erfolgte mit Hilfe von Wärmelampen. Zum Schutze der Organe vor dem Austrocknen wurden die eröffneten Körperstellen mit einem in NaCl-Lösung getränkten Lappen bedeckt. Jetzt schloß man die Ratte an 2 Perfusionsgeräte, Das eine diene der Perfusion des Magens, das andere der langsamen Infusion in die Vene. Beides erfolgte mit physiologischer NaCl-Lösung mit einem $\text{pH } 7,0 \pm 0,1$. Die Geschwindigkeit der Magenperfusion betrug 45 ml/Stunde, die der Veneninfusion 0,3 ml/Stunde. Während der Stimulationsperiode betrug die Infusionsgeschwindigkeit jedoch 0,075 ml/Stunde.

Versuchsablauf

Die angestrebte Konstanz der Basalsekretion erreichte man meist 30-40 Minuten nach Versuchsbeginn. Nach dieser Zeit konnte die erste Stimulation mit einer definitiven Menge ICI Gastrin durchgeführt werden, welche nach 2 Stunden wiederholt wurde. Die dritte Stimulation nach weiteren 2 Stunden erfolgte mit dem "Humangastrin", dessen biologische Aktivität unbekannt war. Für jede Stimulation verwandten wir jeweils 1 ml Gastrinlösung.

Titration

Das Perfusat wurde in Portionen pro 10-Minuten gesammelt und mit $n/100$ NaOH mit Hilfe einer Microbürette (5 ml) zu pH 7,0 titriert. Die pH-Messung erfolgte mit Hilfe einer Microglaselektrode und einem pH-Meter, wobei dieses zu Anfang der Titration und nach zwei Stunden erneut geeicht werden mußte.

III. A u s w e r t u n g

Allgemeines zur Sekretionsbestimmung

1. Das erste Stimulationsergebnis mit Gastrin bekannter Konzentration wird verworfen. Es dient lediglich als grober Anhaltspunkt der zu erwartenden Reaktion, wobei die letzten 3 Werte als Basalwerte für die zweite Stimulation mit derselben Konzentration verwendet werden.

2. Jeder Säurestimulationsperiode - hervorgerufen durch Gastrinstimulation - soll ein ebenso langes Intervall der Basalsekretion folgen.

Säuresekretionsbestimmung

Eine Stimulationsperiode betrug jeweils 120 Minuten, d.h. zwölf 10-Minuten-Portionen. Für die Berechnung wurden jeweils die letzten 3 Werte der vorausgegangenen Stimulation als Basalwerte für die nachfolgende Berechnung verwendet. Die Sekretion nach der Stimulation wurde über 60 Minuten gemessen. Die folgenden 3 Werte waren bereits wieder so niedrig, daß sie als Basalwerte für diese Stimulation gelten durften. So kommt man zu folgender Gleichung, da ja die ersten 10-Minuten-Portionen der ersten Stimulation verworfen werden:

Werte 10-12 der 1. Stimulation = Basalwerte der

2. Stimulation (1)

Werte 1-6 der 2. Stimulation = Antwortdauer dieser

Stimulation (2)

Werte 7-9 der 2. Stimulation = Basalwerte der

2. Stimulation (3)

Werte 10-12 der 2. Stimulation = Basalwerte der

3. Stimulation

$$\text{HCL-Output/10 Minuten} = \frac{2 - (1 + 3)}{6}$$

Gastrinberechnung

Die angeführten Berechnungen des HCL-Outputs/10 Minuten dienten nur dem Vergleich der Sekretionsmengen aufgrund

der Stimulation mit bekannter Gastrinkonzentration und der unbekannten Gastrinkonzentration. Stimmten die Sekretionsmengen bis auf 0,3 mVal-bezogen auf die HCL-Mehrproduktion / 10 Minuten - überein, so wurde die verwendete bekannte Gastrinkonzentration Grundlage der Berechnung für den Gastringehalt/g Antrum-schleimhaut. Diese Berechnungen erfolgten nach folgendem Schema:

$$\begin{array}{lcl} \text{mg Antrumschleimhaut} & = & \text{ml Extraktionsflüssigkeit} \\ \text{ml Gastrin} & = & \text{Konzentration des bekannten} \\ & & \text{Gastrins in } \mu\text{g} \end{array}$$

Stimmten die Säuresekretionsmengen nicht überein, so wurde - je nach Ergebnis - die zunächst höhere Dosis mit bekannter Gastrinkonzentration verwendet, da immer mit der niedrigsten Dosis begonnen wurde, oder aber das vorliegende Material entsprechend verdünnt. An Gastrin - konzentrationen waren aufgrund einer Dosiswirkungskurve nur 0,1 μg , 0,25 μg , 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ verwendbar, da andere Konzentrationen keinen signifikanten Unterschied in ihrer Wirkung auf die Säureproduktion untereinander zeigten (20). In den meisten Fällen reichten die drei verwendbaren Dosen aus. Nur in Einzelfällen mußte eine Verdünnung vorgenommen werden. Verdünnt wurde dabei nur bis zu einem Verhältnis von 2:1, wobei als Verdünnungsmittel 0,05 M Ammoniumbikarbonat verwendet wurde. Für die Berechnung ergab sich aus der Verdünnungsmenge, daß das aufgrund der oben angeführten Berechnung ermittelte Ergebnis mit der entsprechenden Verdünnungsmenge multipliziert wird.

IV. E r g e b n i s s e

Die Fragestellung lautete, wieviel Gastrin in der Antrum mukosa von Personen mit Normalbefunden und solchen mit Gastritiden mit Hilfe der genannten biologischen Messung gefunden werden kann. Die Biopsiepartikel wurden nach dem Ergebnis der histologischen Untersuchung in 4 Gruppen unterteilt:

1. Normale Antrumschleimhaut.
2. Ausgeprägte Oberflächengastritis bis zur Oberflächengastritis mit beginnender Atrophie.
3. Chronisch-atrophische Gastritis.
4. Chronisch-atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie.

Die Ergebnisse der Bestimmung des Säureoutputs nach der Stimulierung mit Gastrin bekannter und unbekannter Konzentration finden sich in Tabelle I. Daraus ist zu entnehmen, daß der Säureoutput/10-Minuten bei den Versuchstieren interindividuell sehr verschieden sein kann. Die basale Säuresekretion schien jedoch auch dann besonders hoch zu sein, wenn die stimulierte Säureproduktion erhöht war. Die Ergebnisse des Gastringehaltes/g Antrumschleimhaut sind in Tabelle II und den Abbildungen aufgeführt. Sie zeigen, daß mit zunehmender Veränderung der Antrumschleimhaut auch der Gastrin-gehalt/g Antrumschleimhaut abnimmt. So haben wir - jeweils als Mittelwert genommen - beim Normalbefund einen Gastringehalt von 128,98 $\mu\text{g/g}$ Antrumschleimhaut, bei der Oberflächengastritis 59,36 $\mu\text{g/g}$ Schleimhaut ,

bei der chronisch-atrophischen Gastritis 34,52 $\mu\text{g/g}$ Schleimhaut und bei der chronisch-atrophischen mit intestinaler Metaplasie nur noch 18,26 $\mu\text{g/g}$ Schleimhaut.

Der statistische Vergleich ergab folgendes:

Die Gruppe der Normalbefunde unterscheidet sich signifikant von allen histologisch-pathologischen Befunden, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p > 0,005$. Dagegen unterscheidet sich die Gruppe der Oberflächengastritis nicht von der Gruppe der chronisch-atrophischen Gastritiden, während sie sich wieder von der Gruppe der chronisch-atrophischen mit intestinaler Metaplasie unterscheidet, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $0,01 > p > 0,005$. Einen signifikanten Unterschied findet man auch nicht zwischen der Gruppe der chronisch-atrophischen Gastritis und der Gruppe der chronisch-atrophischen Gastritis mit intestinaler Metaplasie.

V. D i s k u s s i o n

Die Ergebnisse unseres Versuches zeigen, daß der verwendete Bioassay signifikante Ergebnisse vermittelte. Die Ergebnisse zeigen aber auch, daß nicht zwischen allen Gruppen eine Signifikanz besteht. So unterscheidet sich zwar die Gruppe der Normalbefunde von allen pathologischen Befunden signifikant, aber zwischen den pathologischen Befunden unterscheiden sich immer nur die übernächsten Gruppen. Die Methodik erfaßt vermutlich feinere Unterschiede des Gastrin-

gehalten bei den verschiedenen Formen oder Stadien der Gastritis nicht in adäquater Weise.

Fehler der Methodik können in der modifizierten Gastrinextraktion liegen. Nach der Gastrinextraktion untersuchten wir die abfiltrierte Flüssigkeit nochmals auf ihren Gastringehalt. Die Ergebnisse waren stets negativ. Die Änderung in Bezug auf die Konzentration der Reagentien und der Menge des Ionenaustauschers waren somit zur Gastrinextraktion ausreichend (20).

Weitere methodisch bedingte Fehler können bei der Operation auftreten. So können sich aus Schleimhautverletzungen, durch unzureichende Magenperfusion und persistierende Futterreste durch Totraumbildung erhebliche Fehler ergeben. Durch Magenspülung kontrollierten wir jedoch stets den Flüssigkeitsstrom sagfältig, wir achteten ferner auf Blähungen des Magens und spülten den Magen solange, bis keine Futterreste mehr nachweisbar waren. Proben mit Blutbeimengungen wurden nicht verwendet. Die Körpertemperatur der Versuchstiere wurde kontrolliert und gegebenenfalls reguliert, da die Tiere bei Temperaturschwankungen verschiedene Sekretionsergebnisse liefern. Mögliche Fehlerquellen beim Titrieren mit pH-Meter und Titrierlösung wurden durch mehrmaliges Eichen des pH-Meters und durch Kontrolle der Lösung möglichst klein gehalten. Beim Titrieren selbst mußten Schwankungen bei pH 7,0 von 0,1 pH-Einheiten beim Eintropfen der Titrierlösung hingenommen werden.

Die Nichterfaßbarkeit minimaler Unterschiede zwischen den Gastritisgruppen könnte ferner auf das - anstelle

des hochgradig gereinigten stage III Gastrin - verwendete Gastrin stage I material zurückzuführen sein. Stage I Gastrin unterscheidet sich von stage III durch eine für den Bioassay relativ einfache Gewinnung, ist aber im Vergleich zur Testdosis weniger gereinigt. Es ist daher denkbar, daß man durch die Testdosis einen anderen Säureoutput erhält, als durch das gewonnene stage I Gastrin. Um dies aber weitgehend zu verhindern, wurden solche Säureoutputwerte verwendet, die sich nicht mehr als $0,3 \cdot 10^{-2}$ mVal HCL-Output/10 Minuten unterschieden. War dies nicht der Fall wurde ein neuer Versuch mit einer anderen Testdosis oder einer Gastrinverdünnung vorgenommen, bis sich die Werte des Säureoutputs nicht mehr als $0,3 \cdot 10^{-2}$ mVal unterschieden. Zu berücksichtigen ist auch, daß in der Dosiswirkungskurve nur 3 Testdosen bekannter Konzentration verwertet wurden, die einen signifikanten Unterschied in der Säureproduktion erzielten (20). Wie sich aber im Verlaufe der Arbeit herausstellte, konnten nicht alle Ergebnisse direkt mit einer der Testdosen erzielt werden, sondern es mußten Verdünnungen mit 0,5 M Ammoniumbikarbonat in mehreren Fällen vorgenommen werden. Durchgeführte Vergleichsberechnungen haben aber ergeben, daß Ergebnisse, die direkt ermittelt wurden, sich durchaus um einen Gastringehalt von $10 \mu\text{g/g}$ Antrumschleimhaut unterscheiden können. Für die statistische Berechnung könnte diese Fehlerbreite durchaus entscheidend sein. Möglicherweise würde auch eine größere Anzahl von Testdosen die Unterscheidungsmöglichkeit verbessern.

Vergleiche der gefundenen Ergebnisse mit anderen Ergebnissen sind nicht möglich, da für die hier erzielten Ergebnisse der verschiedenen Schleimhautbefunde der menschlichen Magenantrumschleimhaut keine Vergleichsergebnisse vorliegen. Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse beziehen sich fast ausschließlich auf bestimmte Krankheiten und sind mit dem Radioimmunoassay erzielt worden (15, 16, 22). Oder es liegen Ergebnisse vor, die aufgrund verschiedener Kontrollsubstanzen - z.B. Histamin als Vergleichssubstanz zur Säurestimulation nicht direkt verglichen werden können (4, 5, 6).

Dieser Bioassay ist trotz des erheblichen Zeitaufwandes für Extraktion und Versuchsablauf klinisch verwendbar, vor allem, wenn die angegebene Modifikation angewendet wird, die einfacher und empfindlicher zu sein scheint. Der Immunoassay übertrifft zwar hinsicht seiner Empfindlichkeit alle biologischen Methoden, er ist jedoch wesentlich aufwendiger und derzeit noch mit experimentellen Schwierigkeiten verbunden.

VI. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob ein biologisch meßbarer Unterschied des Gastringehaltes in $\mu\text{g/g}$ Antrumschleimhaut bei Personen mit normaler Antrumschleimhaut und solchen mit Gastritis vorliegt.

Zur Klärung dieser Frage wurde die biologische Gastrinaktivität nach der Methode von K.S. Lai gemessen. Die Extraktion der Antrumschleimhaut erfolgte mit einer von uns modifizierten Methode nach Gregory und Mitarbeiter. Die ermittelten Ergebnisse ordneten wir nach dem histologischen Befund der Magenschleimhaut in eine der folgenden Gruppen:

1. Normalbefund.
2. Oberflächengastritis.
3. Chronisch-atrophische Gastritis.
4. Chronisch-atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie.

Der Gastringehalt in $\mu\text{g/g}$ Antrumschleimhaut nimmt mit zunehmender Veränderung der Schleimhaut ab. Der statistische Vergleich zeigt, daß die Ergebnisse der Normalbefunde sich von allen histologisch nachgewiesenen pathologischen Befunden signifikant unterscheiden ($p > 0,005$). Dagegen unterscheiden sich die pathologischen Befunde nur signifikant zur übernächsten Gruppe ($0,01 > p > 0,005$), d.h. die Oberflächengastritis unterscheidet sich signifikant nur von der chronisch-atrophischen Gastritis mit intestinaler Metaplasie.

Tabelle I

Angaben des Säureoutputs in 10^{-2} mVal

HCL-Output/10 Min.	HCL-Output/10 Min.
Differenz Standarddosis	Gastrin Magenschleimhaut
Gastrin	

Gruppe 1: Normale Schleimhautbefunde

0,333	0,233	0,1
0,483	0,666	0,183
1,7	1,9	0,2
3,066	3,1	0,034
1,516	1,716	0,2
2,2	2,101	0,099
1,75	1,916	0,166
0,533	0,65	0,117
0,25	0,3	0,05
1,85	2,183	0,333

HCL-Output/10 Min. HCL-Output/10 Min.

Differenz Standarddosis Gastrin Magenschleimhaut

Gastrin

Gruppe 2: Oberflächengastritis

0,083	0,116	0,033
0,833	0,7	0,133
0,733	0,616	0,117
1,816	1,783	0,033
0,816	0,616	0,2
0,533	0,35	0,183
0,1	0,133	0,033
1,033	1,116	0,083
2,683	2,466	0,217
0,716	0,483	0,233

HCL-Output/10 Min.

HCL-Output/10 Min.

Differenz Standarddosis Gastrin Magenschleimhaut

Gastrin

Gruppe 3: Chronisch-atrophische Gastritis

0,766	0,983	0,217
0,65	0,75	0,1
0,666	0,433	0,233
0,6	0,466	0,134
1,716	1,666	0,05
0,35	0,1	0,25
0,383	0,516	0,133
1,383	1,15	0,233
0,8	0,783	0,017
0,4	0,466	0,066

HCL-Output/10 Min.

HCL-Output/10 Min.

Differenz Standarddosis Gastrin Magenschleimhaut

Gastrin

Gruppe 4: Chronisch-atrophische Gastritis mit
intestinaler Metaplasie

0,683	0,983	0,3
0,333	0,4	0,067
0,3	0,333	0,033
0,385	0,6	0,215
0,533	0,666	0,133
0,6	0,733	0,133
0,883	1,0	0,117
0,5	0,733	0,233
0,2	0,466	0,266
0,133	0,183	0,05

Tabelle II

Gastringehalt in $\mu\text{g} / \text{g}$ Antrumschleimhaut

Gruppe 1: Normale Schleimhautbefunde

100,53

250,00

75,00

99,90

112,50

$\bar{x} : 128,98$

80,00

$s : 57,57$

93,75

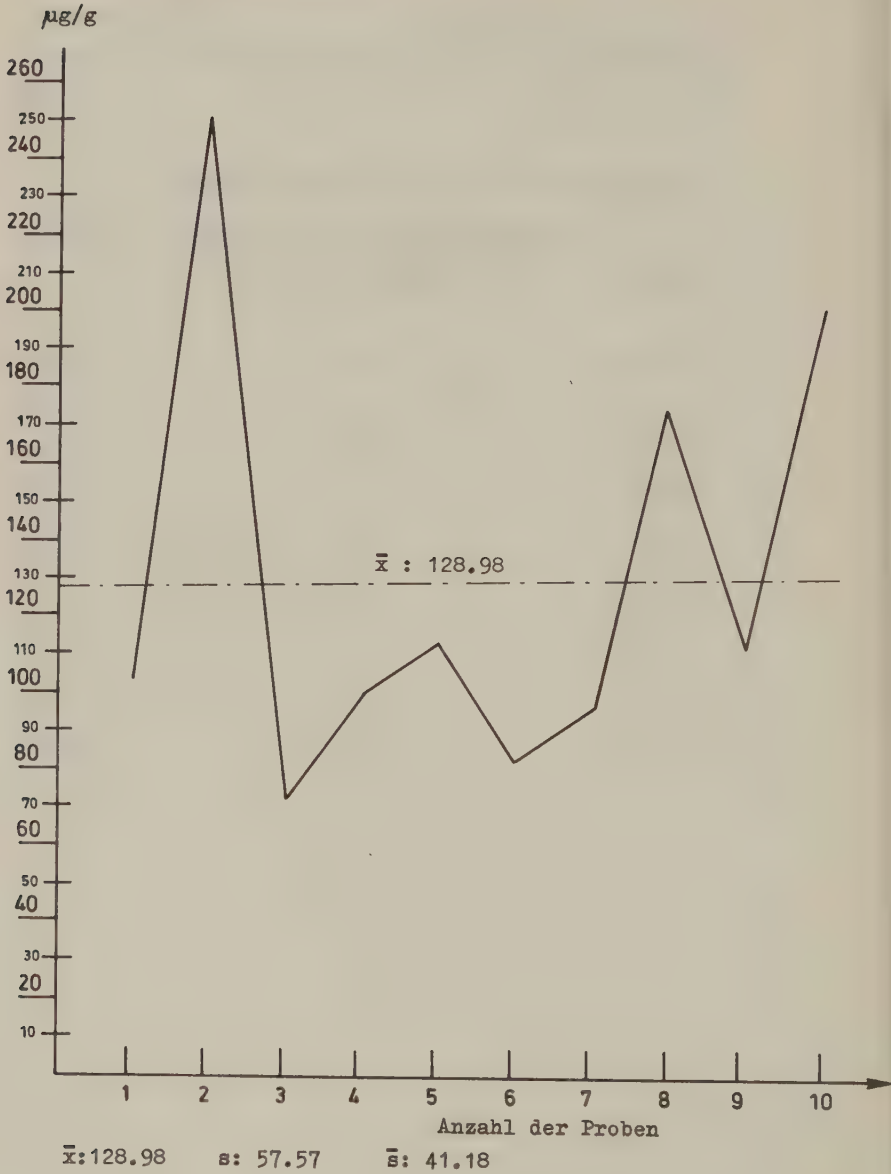
$\bar{s} : 41,18$

170,67

110,52

196,95

Abb. 1 Gastringehalt in $\mu\text{g/g}$ Antrumschleimhaut
bei Normalbefund



Gastringehalt in $\mu\text{g} / \text{g}$ Antrumschleimhaut

Gruppe 2: Oberflächengastritis

55,56

78,32

65,57

42,30

58,32

59,09

56,25

62,03

60,00

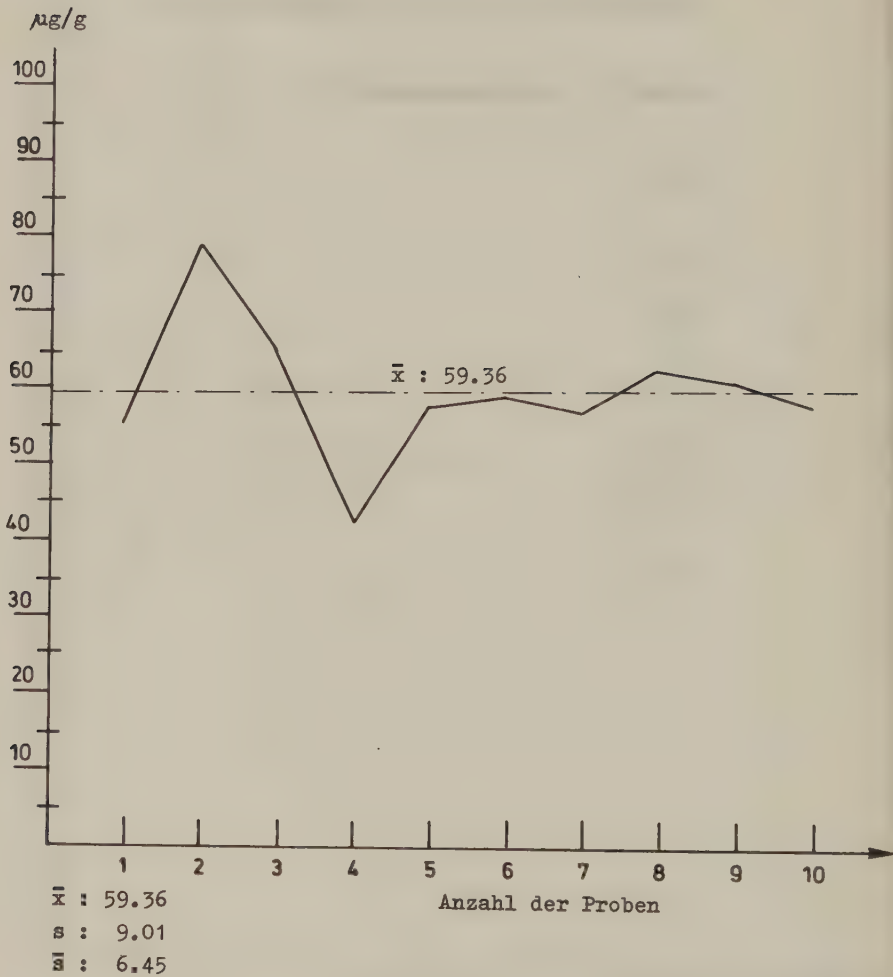
56,25

$\bar{x} : 59,36$

$s : 9,01$

$\bar{s} : 6,45$

Abb. 2 Gastringehalt in $\mu\text{g/g}$ Antrumschleimhaut
bei Oberflächengastritis



Gastringehalt in $\mu\text{g} / \text{g}$ Antrumschleimhaut

Gruppe 3: Chronisch-atrophische Gastritis

26,51

48,00

42,10

50,00

26,20

42,42

$\bar{x} : 34,52$

43,51

$s : 11,62$

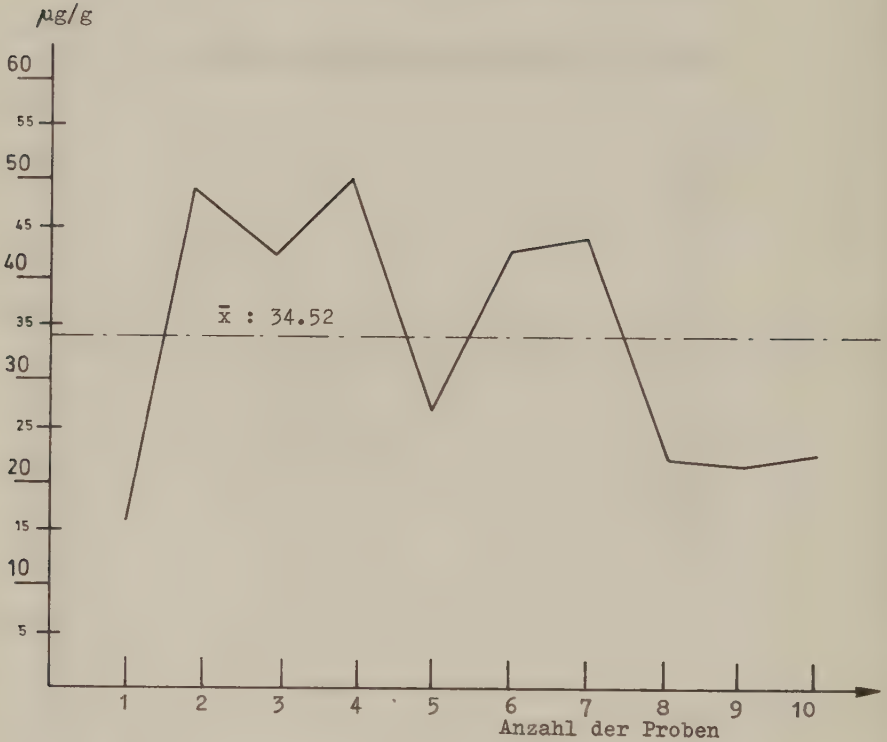
22,98

$\bar{s} : 8,31$

21,17

22,30

Abb. 3 Gastringehalt in $\mu\text{g/g}$ Antrumschleimhaut
bei chronisch-atrophischer Gastritis



$\bar{x} : 34.52$

$s : 11.62$

$\bar{s} : 8.31$

Gastringehalt in $\mu\text{g} / \text{g}$ Antrumschleimhaut

Gruppe 4 : Chronisch-atrophische Gastritis mit
intestinaler Metaplasie

10,13

11,05

12,70

14,21

22,80

26,11

$\bar{x}$: 18,26

28,12

s : 7,13

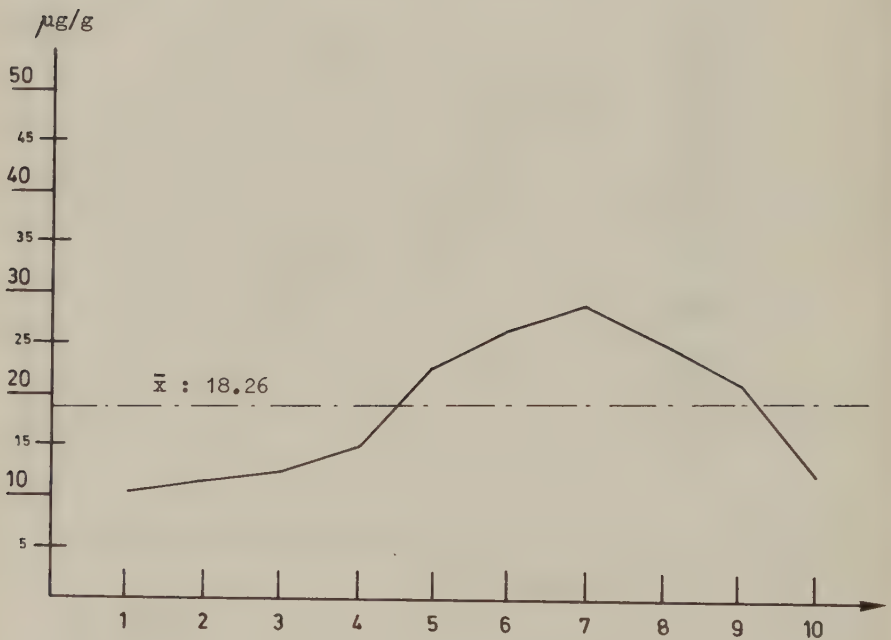
25,00

$\bar{s}$: 5,10

21,66

10,81

Abb. 4 Gastringehalt in $\mu\text{g/g}$ Antrumschleimhaut bei
chronisch-atrophischer Gastritis mit
intestinaler Metaplasie



Anzahl der Proben

$\bar{x} : 18,26$

$s : 7,13$

$\bar{s} : 5,10$

Tabelle III

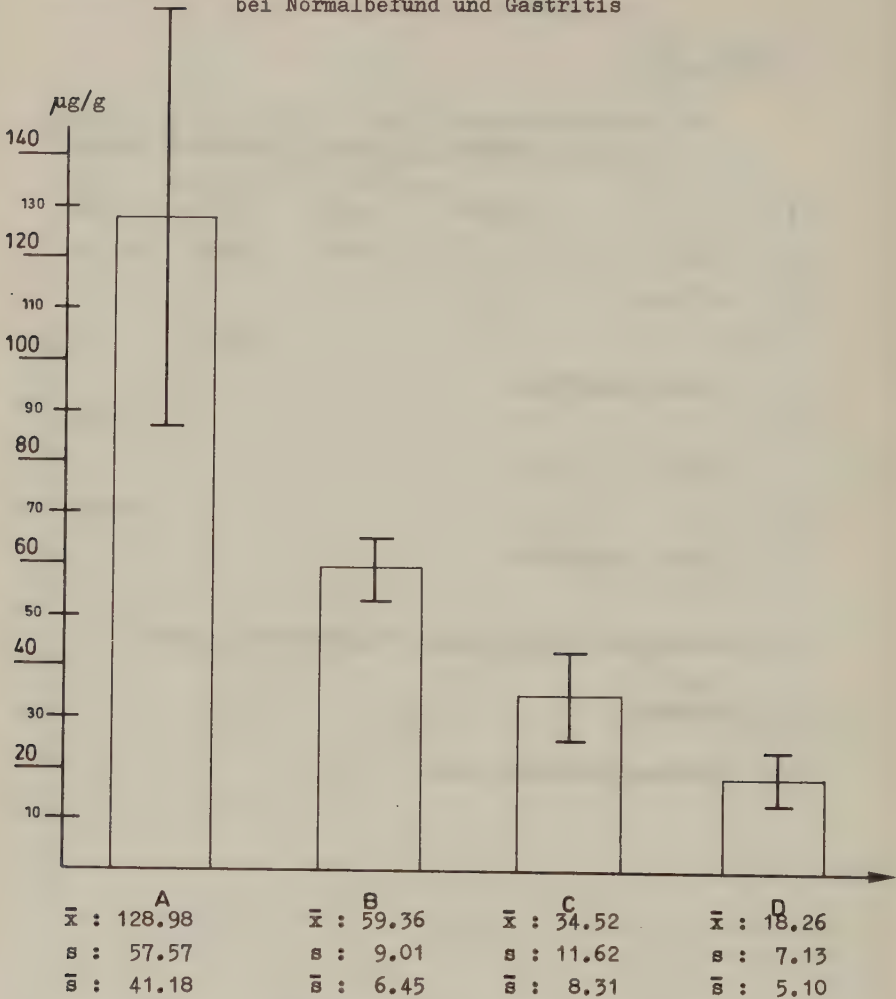
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
$\bar{x}$:	128,98	59,36	34,52	18,26
D 1 : 2,3,4		69,62	94,46	110,72
p : > 0,005				
D 2 : 3			24,84	
p : nicht signifikant				
D 2 : 4				41,10
p : 0,01 > p > 0,005				
D 3 : 4				16,26
p : nicht signifikant				

$\bar{x}$: Mittelwerte der einzelnen Gruppenwerte in $\mu\text{g/g}$

D : Differenz

p : Irrtumswahrscheinlichkeit

Abb. 5 Gastringehalt in $\mu\text{g/g}$ Antrumschleimhaut
bei Normalbefund und Gastritis



A: Normaler Schleimhautbefund

B: Oberflächengastritis

C: Chronisch-atrophische Gastritis

D: Chronisch-atrophische Gastritis mit intestinaler
Metaplasie

VII. L i t e r a t u r

1. B r o o m é, A. and B. Fyrö: Localization of
gastrin activity in the gastric antrum.
Acta physiol. scand. 74, 331-339 (1968)
2. D e m l i n g , L. : Der kranke Magen.
Urban und Schwarzenberg, München -
Berlin - Wien , 1970
3. E m a s, S. and B. Fyrö: Gastrin-like activity
in different parts of the gastrointestinal
tract of the cat.
Acta physiol. scand. 359-367 (1968)
4. F y r ö , B.: Reduction of antral and duodenal
gastrin activity by electrical vagal
stimulation.
Acta physiol. scand. 71, 334-340 (1967)
5. F y r ö , B.: Effect of feeding on antral and
duodenal gastrin activity.
Acta physiol. scand. 74, 166-172 (1968)
6. F y r ö , B.: Studies on gastrin.
Localization and experimental release
from mucosal depots.
Stockholm 1968
7. G r e g o r y , R.A. and H. Tracy: The preparation
and properties of Gastrin .
J. Physiolog. (London) 156, 523-543 (1961)
8. G r e g o r y , R.A. and H. Tracy: The constitution
and properties of two gastrins extracted
from hog antral mucosa.
Gut 5, 103-117 (1964)

9. G r e g o r y, R.A.: Memorial lecture:
The isolation and chemistry of gastrin.
Gastroenterology 51, 953-959 (1966)
10. G r e g o r y, R.A.: Aminoacid constitution of two
gastrins isolated from Zollinger-Ellison
tumor tissue .
Gut 10, 603-608 (1969)
11. G r o s s m a n , M.I.: Gastrin.
Gastroenterology 6 , 159-162 (1968)
12. G r o s s m a n , M.I.: Handbook of Physiology.
Volume II, Secretion, Chapter 47.
835-863
13. M c G u i g a n , J.E.: Immunochemical studies with
synthetics human gastrin.
Gastroenterology 54, 1005-1011 (1968)
14. M c G u i g a n , J.E.: Gastric mucosal intracellular
localisation of gastrin by Immuno-
fluorescence.
Gastroenterology 55, 315-327 (1968)
15. M c G u i g a n , J.E.: Serum gastrin concentrations
in pernicious anemia.
New Engl. J. Med. 282, 358-361 (1970)
16. M c G u i g a n , J.E.: Immunologic studies of
gastrin.
New Engl. J. Med. 283, 137-142 (1970)
17. H a l t e r , F.: Habilitationsschrift
Bern 1971

18. L a i , K.S. : Studies on Gastrin.
Gut 5, 327-333 (1964)
19. L a i , K.S. : Studies on Gastrin.
Gut 5, 334-336 (1964)
20. S c h a f f h a u s e r , R.: Gastringehalt der
Magenschleimhaut.
Dissertationsschrift.
Erlangen 1972
21. P i s s i d i s , G. and C.G. Clark: An improved
technique of perfusion of the
stomach for the study of gastrin-
secretion in the rat.
Gut 8, 196-197 (1967)
22. Y a l o w , R.S. and S.A. Berson: Radioimmuno-
assay of gastrin.
Gastroenterology 58, 1-14 (1970)

Herrn Professor Dr. L. Demling danke
ich für die freundliche Überlassung des
Themas.

Herrn Privatdozent Dr. M. Classen gilt
mein besonderer Dank für die sehr
wertvolle Unterstützung bei der
Erstellung dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 28.8.1945 wurde ich als Sohn des Oberstleutnants a.D. Alfred Fischer und seiner Ehefrau Erika, geb. Ulbrich in Hettstedt/Südharz geboren.

1952 trat ich in die Zentralschule Ahlsdorf (Manzfelder Gebirgskreis) ein.

1955 siedelten wir in die Bundesrepublik nach Bad Kissingen um. Hier besuchte ich das Realgymnasium, an dem ich am 19.7.1966 mein Abitur ablegte.

Mein Studium begann ich im Wintersemester 1966/67 an der Universität Würzburg mit der Fächerverbindung Deutsch, Geschichte, Erdkunde. Im Sommersemester 1967 wechselte ich an die Universität Erlangen-Nürnberg und begann mein Medizinstudium.

Hier legte ich auch nach dem Wintersemester 1967/68 mein Vorphysikum, nach dem Wintersemester 1969/70 mein Physikum und im Sommersemester 1973 mein Staatsexamen ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990